Maladie débilitante chronique (MDC/CWD)

Isabelle Mckenzie, m.v., DESA, MAPAQ

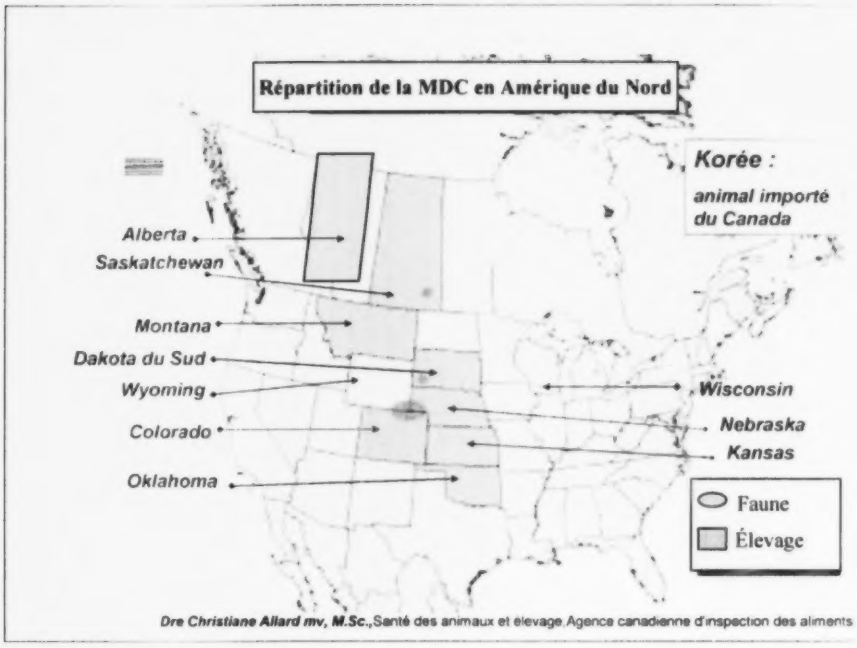
Généralités

- **Encéphalopathie spongiforme transmissible**
- **Cervidés**
- **Maladie causée par un prion**
- **Maladie à déclaration obligatoire auprès de l'ACIA (Avril 2001)**

La maladie débilitante chronique des cervidés (MDC) ou chronic wasting disease (CWD) est une forme d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) comme le sont l'ESB ou la maladie de la vache folle et la tremblante. Cette maladie évolutive, rare et toujours fatale, est devenue à déclaration obligatoire au Canada en avril 2001, auprès de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA).

Répartition de la maladie en Amérique du Nord

- **Faune:**
  - **Nord du Colorado, Sud du Wyoming, Sud-ouest du Nebraska, Dakota du Sud, Wisconsin, Saskatchewan**
- **Élevages:**
  - **Colorado, Oklahoma, Kansas, Nebraska, Dakota du Sud, Montana, Saskatchewan, Alberta**



Historique de la maladie

- **Premier diagnostic: Colorado 1967**
- **Espèces affectées:**
  - **Wapitis**
  - **Cerfs mulets**
  - **Cerfs de Virginie**
  - **Cerfs à queue noire**

Identifiée pour la première fois à Fort Collins, au Colorado, en 1967, chez un cerf mulet (*Odocoileus hemionus*) en captivité (William et Young, 1980), la MDC a été reconnue comme étant une EST à la fin des années 1970 (George, 1996). Par la suite, la maladie s'est manifestée chez des wapitis (*Cervus elaphus*) (Williams et Young, 1982), des cerfs à queue noire (*Odocoileus hemionus columbianus*) et des cerfs de Virginie (*Odocoileus virginianus*) (Williams et Young, 1980) (Spraker et al., 1997). Actuellement, elle ne se retrouve qu'aux États-Unis et au Canada.

Historique de la maladie - suite

Au Canada

* **Premier cas:**
  - **1974, cerf mulet**
  - **Metro Toronto Zoo**
  - **Importé d'un parc zoologique du Colorado**
* **Deuxième cas:**
  - **1996, wapiti d'élevage**
  - **Saskatchewan**
  - **Importé du Dakota sud en 1989**

Au Canada, le premier cas a été identifié en 1974 chez un cerf mulet que le Metro Toronto Zoo avait importé d'un parc zoologique du Colorado. Par la suite, un deuxième cas a été identifié en Saskatchewan, en 1996, chez un wapiti d'élevage importé du Dakota du Sud en 1989 (Sullivan, 1998).

Actualités – Saskatchewan

* **Fermes d'élevage:**
  - **Janvier 2000 – 18 mars 2002**
  - **39 fermes infectées et dépeuplées**
    (6% des troupeaux de la Saskatchewan)
  - **7,782 cervidés détruits**
  - **225 cas confirmés en laboratoire**
    (86% sans signes cliniques)
  - **29 000 000$ versés en compensation**
  - **Source de l'épidémie: le cas de 1996**

Dans cette province, 39 fermes d'élevage (6% des troupeaux de Saskatchewan) de wapitis ont été reconnues infectées depuis 1998. Une politique d'éradication a été mise en place par l'ACIA en 2000. Le programme a conduit à la destruction de 7 782 cervidés et plus de 29 millions de dollars ont été versés en indemnité. De ce nombre, 6 500 cervidés ont subi une épreuve de dépistage et 225 wapitis (86% sans signes cliniques) ont été trouvés positifs à la maladie. Une étude épidémiologique effectuée par l'ACIA a déterminé que la source de cette épidémie provenait du cas de 1996. (Copeland et Woodbury, 2001).

Actualités – Saskatchewan (suite)

* **Faune :**
  - **2 cerfs mulets:**
    - **Automne 2000, printemps 2001**
    - **Sud de la Saskatchewan**
    - **En lien génétique**
  - **Depuis, 3 718 épreuves de dépistage → MDC (-)**

Au niveau de la faune, à ce jour, seulement deux cerfs mulets ont été trouvés positifs. Le premier, âgé de 4 ans, avait été chassé au sud de la Saskatchewan près de la frontière de l'Alberta (région de Manito Sandhills). Le second a été trouvé parmi un échantillon de 464 cerfs prélevés dans le cadre d'un programme d'échantillonnage orchestré par les autorités fauniques de la Saskatchewan et l'ACIA. Ce cerf mulet, âgé de 2 ans se trouvait à moins de 3 kilomètres du premier et un lien génétique aurait été établi entre les deux cas. Depuis, on a procédé à plus de 3 718 épreuves de dépistage qui se sont avérées toutes négatives.

Note:

13 mai 2002: 2 nouveaux cerfs mulets sur un échantillon de 185 sujets sont (+) aux tests préliminaires. Ils ont été prélevés dans la même région que les deux précédents.

Actualités – Alberta

avril 2002

* **Programme de certification**
  - **1 cas confirmé en Alberta le 26 mars 2002**
    - **Wapiti abattu le 7 mars 2002**
    - **Ranch situé au nord-ouest d'Edmonton**
    - **Enquête épidémiologique en cours**

Dans le cadre d'un programme de surveillance active, 1 cas a été confirmé en Alberta le 26 mars 2002, chez un wapiti abattu (en abattoir) le 7 mars 2002. Il était issu d'un ranch situé au nord-ouest d'Edmonton. L'enquête épidémiologique est en cours.

Actualités - USA

mars 2002

* **Depuis décembre 2001**
  - **1er cas au Kansas: Wapiti d'élevage**
  - **1er cas Wisconsin: Cerf de Virginie de la faune**

Autres EST

* **Encéphalopathies transmissibles chez différentes espèces:**

  Mouton (Tremblante), vison (ETV), bovin (ESB), félin (ESF), humain (Maladie de Creutzfeldt- Jakob, Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Insomnie fatale familiale, Kuru)

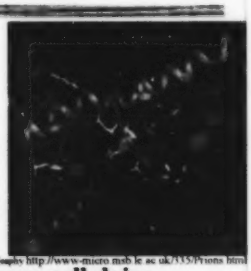
La **maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)** (familiale et sporadique) est distinct de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, elle apparaît typiquement entre l'âge de 40 et 50 ans et est caractérisée par de l'ataxie cérébelleuse et autres problèmes locomoteurs, la démence y est moins commune et la maladie persiste plusieurs années avant d'entraîner le décès.

L'**Insomnie familiale fatale (FFI)** est caractérisée par une atrophie sévère et sélective du thalamus ayant pour conséquence une insomnie insensible à tout traitement, d'évolution progressive et d'issue mortelle

Le **Kuru** se caractérise par une ataxie cérébelleuse progressive associée à des tremblements et à une incoordination des mouvements, avec évolution vers un état grabataire et la mort en deçà d'un an. Au plan anatomopathologique, on constate les signes classiques des EST avec vacuolisation, mort neuronale et gliose

Qu'est-ce qu'un prion

- **Protéine cellulaire normale impliquée dans les fonctions synaptiques**
- **Présent dans chaque mammifère et oiseau**



Dr. Shaun Hoppley http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/Prions.html

- **Attaché à la membrane cellulaire**
- **204 à 209 a.a. selon l'espèce**

Le prion est une protéine cellulaire normale (PrPC) attachée à la membrane cellulaire des neurones et impliquée dans les fonctions synaptiques. Présent chez tous les mammifères et les oiseaux, le prion contient de 204 à 209 acides aminés selon l'espèce.

Comment le prion cause la maladie?

- **Corruption de la structure tertiaire du prion cellulaire normal (PrPC) par des prions résistants à la protéase ($PrPr^{res}$)**
- **PrP^{res} échappe au catabolisme cellulaire à l'intérieur des neurones**
- **Agrégats insolubles**

Les prions responsables de causer la MDC sont des prions dits pathogènes. Ils ont la caractéristique d'être résistants à la protéase (PrPres) et de transmettre cette résistance à des prions normaux. Ils entraînent chez l'animal une corruption de la structure tertiaire du prion cellulaire normal qui a pour conséquence de le faire replier sur lui-même. Ce repliement pathologique permet au PrPC d'échapper au catabolisme cellulaire assuré par les protéases à l'intérieur des neurones.

Comment le prion cause la maladie?- Suite

- **Éclatement des neurones**
- **Libération des PrP^{res}**
- **Autres attaques**
- **Perte de fonction des neurones**
- **Apparence spongiforme des lésions**

Tandis que la protéine normale est renouvelée en permanence, cette isoforme pathogène forme des agrégats insolubles dans les lysosomes des neurones provoquant leur éclatement. Au fur et à mesure que les cellules meurent, les prions pathogènes se libèrent et attaquent d'autres cellules. Il se crée des espaces dans le cerveau ce qui donne l'apparence vacuolaire ou spongiforme des lésions (Prusiner, 1979 ; 1995).

Transmission de la maladie

- **Voie verticale**
  - **Mère à sa descendance (transmission moins importante)**
- **Voie horizontale et environnementale**
  - **Plus plausible**
  - **Prions présents dans salive, fèces, urine**
  - **Éclosions géographiquement localisées**

Le mode de transmission de la MDC est incertain et les cas sont géographiquement localisés. La maladie ne semble apparaître que dans les régions où la densité de cerfs et de wapitis est élevée et s'attroupent pour avoir accès à des plans d'eau et de nourriture (Williams et Young, 1992).

Les données épidémiologiques obtenues à ce jour semblent démontrer que la transmission peut se faire par les voies verticale (de la mère à sa descendance), horizontale (entre les animaux) et environnementale (Spraker et al., 1997) (Miller et al., 1998) (Raymond, 2000). Le prion serait présent dans la salive, les fèces et l'urine (Kirkwood et al. 1994).

Dans la nature, le caractère solitaire du cervidé lors de la parturition, combiné avec un taux relativement élevé de mortalité néonatale, tendent à diminuer l'importance de la transmission maternelle. La transmission la plus plausible serait alors une transmission horizontale, par voie orale (Sigudson et al., 1999) combinée avec une source commune de contamination environnementale (Miller et al., 1998).

Contrairement à l'ESB, maladie où les prions pathogènes sont reconnus capables de traverser la barrière d'espèce (bovins-humains), il semblerait que, dans le cas de la MDC, cette barrière, située à un niveau moléculaire, serait suffisante pour limiter la susceptibilité de transmission de la MDC d'une espèce à l'autre (Raymond 2000).

Expérimentalement, il a été possible de transmettre l'agent pathogène de la MDC du cerf mulet au furet pour finalement atteindre le hamster syrien. (Jason et al., 1998). On convient, par contre, que cette transmission est le résultat d'une modification des propriétés de l'agent pathogène après son passage via plusieurs espèces.

Toujours expérimentalement, chez le bovin une inoculation intracérébral de l'agent pathogène chez 13 bovins a causé une infection chez 3 d'entre eux.

À l'instar de ce que l'on retrouve chez les ovins avec la tremblante, la susceptibilité de développer la MDC pourrait aussi dépendre de la forme du gène responsable de la formation du prion normal. Chez le wapiti, la forme homozygote Met/Met du codon132 pourrait être un facteur prédisposant, tandis qu'une séquence d'acides aminés identiques Leu/Leu du même codon pourrait apporter une résistance à la maladie (O'Rourke et al., 1999).

Transmission de la maladie - Suite

- **Barrière d'espèce suffisante**
  - **16 ans de surveillance = aucun cas en lien chez le bétail ou l'humain**
- **Transmission expérimentale possible**
  - **Injection intra-cérébrale chez le bovin**
  - **Furet-Hamster**
- **Prédisposition génétique:**
  - **Facteur prédisposant: Met/Met 132.**
  - **Facteur résistance: Leu/Leu 132.**

Transmission de la maladie - Suite

- **Animaux adultes**
- **Incubation: 18 à 36 mois**
- **Contagiosité: 18 mois avant le décès**
- **Durée des signes cliniques:**
  - **Cerf: 4 -32 sem.**
  - **Wapiti: 4 -24 sem.**

La MDC peut atteindre aussi bien les animaux d'élevage que ceux de la faune et il n'existe aucun traitement. Ni le sexe ni la saison ne semblent influencer l'expression de la maladie (Williams et Young, 1982). La plupart des cas surviennent chez des animaux adultes. Dernièrement toutefois, au Nebraska, la MDC a été détectée chez 4 faons âgés entre 6 et 8 mois (Rocky Mountain News, 2002). L'incubation de la maladie dure habituellement de 18 à 36 mois (Miller et al., 1998) et la maladie serait contagieuse pendant les 18 mois qui précédent le décès.

Les animaux atteints par la MDC peuvent démontrer un certain nombre de symptômes différents qui se manifestent graduellement, au fur et à mesure que progresse la maladie. La durée de l'expression de la maladie est variable. Elle s'échelonne de 4 à 32 semaines chez le cerf et de 4 à 24 semaines chez le wapiti (Miller et al., 1998).

Les prions pathogènes sont peu affectés par la chaleur, les rayons ultraviolets, les radiations ionisantes et les désinfectants qui, normalement, inactivent les virus et les bactéries. Certaines particules résistent même après avoir été exposées à une température de 200 °C pendant 20 minutes(Taylor, 2000).

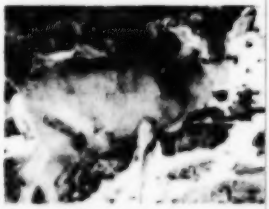
La décontamination des sols où des animaux ont été trouvés positifs demeurent encore problématique. Actuellement, les sols exposés sont déchaumés à une profondeur où la terre n'a pas été détériorée, ou encore plus profondément si l'animal est demeuré très longtemps sur le site. Ces matériaux sont ensuite disposés de façon à ce que aucun animal n'y ait accès;.du matériel nouveau est rajouté. Les lieux et équipements exposés aux animaux malades sont nettoyés de tout matériel organique, puis désinfectés par trempage d'au moins une heure, dans une solution d'acide formique à 96 %, d'hydroxyde de sodium ou d'hypochlorite de sodium (Copeland, 2001).

Inactivation du PrP^{res}

- **Peu affecté par:**
  - **Chaleur, rayons UV, micro-ondes, radiations ionisantes et désinfectants qui normalement inactivent les virus et les bactéries**
    - **Certaines particules survivent 20 minutes à 200°C.**
- **Recommandé:**
  - **Autoclave à 132°C**
  - **Trempage 1 heure dans acide formique à 96%, hydroxyde ou hypochlorite de sodium.**
    - **Réduit le potentiel infectieux du prion .**

Signes cliniques

- **Émaciation, dépression**
- **Comportement anormal**
  - **Agressivité**
  - **Panique**
  - **Incapacité d'évaluer les distances**



Université du Wyoming
servletsRun URLRemapper/1999/sep27/dir/Western_Disease_ts.html

L'animal peut perdre graduellement du poids, et son état de santé peut se détériorer. Le nom de la maladie, « maladie débilitante chronique », provient de cette lente perte de poids, que l'on constate souvent à l'inspection post-mortem seulement. Au moment de cette inspection, on constate que l'animal a perdu toutes ses graisses corporelles. L'animal peut conserver son pelage d'hiver même s'il aurait dû le perdre depuis longtemps, et son pelage est terne, pâle et hérissé.

Un comportement agressif anormal, des signes de panique ou de la difficulté à évaluer la distance et l'espace peuvent aussi être notés.

Ainsi, l'animal peut être pris dans un coin de la clôture et être incapable d'en sortir seul. La dépression ou le manque d'intérêt envers les animaux qui l'entourent ou les humains qui l'approchent peut être le seul indice clinique de la maladie. Les oreilles tombantes ne se dressent plus dans la position d'alerte habituelle. L'animal peut ainsi être laissé à l'écart et voir son statut hiérarchique dans le troupeau diminuer. L'accès à une alimentation de qualité suffisante devient dès lors difficile.

Signes cliniques - Suite

- **Polyurie**
- **Polydipsie**
- **Habitudes alimentaires perturbées**

L'animal peut boire ou uriner de façon excessive (à différencier de la période de rut). En hiver, il peut manger constamment de la neige.

Signes cliniques - Suite

- **Déglutition difficile**
- **Salivation excessive**
- **Pneumonie**

Gracieuseté du Dr James McLane,
de l'Agence canadienne d'inspection des aliments

Les cervidés atteints de la maladie débilitante chronique peuvent avoir de la difficulté à avaler. Ils peuvent baver abondamment, et leur gorge et leur poitrine peuvent être mouillées de salive ou d'eau. Des aliments peuvent parvenir à leurs poumons, ce qui peut entraîner une pneumonie. S'il est traité aux antibiotiques, l'animal semblera guérir durant une courte période, mais il finira par mourir malgré ce traitement.

Pathologie: Lésions Macroscopiques

- **Fourrure rugueuse et sèche.**
- **Émaciation**
- **Absence ou atrophie des gras**
- **Fluides excessifs dans le rumen**
- **Sable et gravier abondants dans système digestif**
- **Lésions de pneumonie, d'entérite, de parasitisme**

Pathologie: Lésions microscopiques

- **Prion voyagerait à partir du tractus intestinal jusqu'au nerf vague.**
- **Le noyau moteur dorsal du nerf vague dans la région de l'obex est le premier affecté.**

Bien que du vivant de l'animal un diagnostic provisoire puisse être établi à la lumière des signes cliniques, on ne peut se fier aux analyses sanguines des animaux infectés, car elles sont, à toute fin pratique, normales ou en relation avec certains symptômes généraux non différentiels (Williams et Young, 1980).

Par contre, un premier test in vivo, non homologué au Canada, vient d'être mis au point par une équipe de chercheurs de l'université du Wyoming (Knight-Ridder Tribune, 2001). Il consiste à effectuer une biopsie sur les amygdales de cerfs mulets et à procéder à un test immunohistochimique. Cette façon de faire demeure par contre peu pratique, car elle nécessite l'anesthésie de l'animal. En outre, elle ne s'applique pas chez le wapiti, les lésions au niveau des amygdales n'apparaissant que beaucoup plus tard dans l'évolution de la maladie.

L'examen post-mortem de l'animal demeure donc le principal outil de diagnostic. Lors de l'examen macroscopique post- mortem, la fourrure apparaît rugueuse et sèche. On note une émaciation accompagnée souvent d'absence ou d'atrophie séreuse des gras sous-cutanés, des tissus adipeux viscéraux et de la moelle osseuse (Spraker, 1997). Au niveau du rumen, il y a souvent accumulation excessive de fluides en lien avec la polydipsie et une abondance de sable et de gravier dont la présence s'explique des troubles neurologiques s'exprimant par des habitudes alimentaires perturbées (Williams et Young, 1980). Le décès de l'animal, est souvent causé par une infection secondaire étant donné sa pauvre condition physique. Il n'est donc pas rare de constater des lésions de pneumonie, d'entérite ou de parasitisme.

Pathologie: Lésions microscopiques - Suite

- **Lésions symétrique & bilatérales**
  - **Tubercule olfactif**
  - **Cortex**
  - **Hypotalamus**
  - **Cervelet**
  - **Noyau moteur dorsal du n.vague dans la région de l'obex (typique de la MDC)**

L'examen histopathologique de l'encéphale révèle des lésions sévères du tubercule olfactif, du cortex, de l'hypothalamus et du noyau moteur dorsal du nerf vague dans la région de l'obex. Cette dernière lésion est typique de la MDC (Williams et Young, 1993).

Pathologie: Lésions microscopiques – Suite

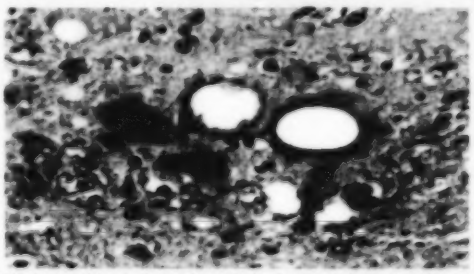
- **Changements dégénératifs neuronaux**
- **Vacuolisation**
- **Absence d'inflammation et de réaction immunitaire**

On y observe des changements dégénératifs au niveau des neurones, ainsi que des vacuoles dans le neuropile* et intraneuronale (Spraker, 1997).

Contrairement à certaines infections bactériennes ou virales, il y a absence d'inflammation et de réaction immunitaire (Williams et Young, 1993).

* Neuropile. substance dans laquelle baigne les neurones.

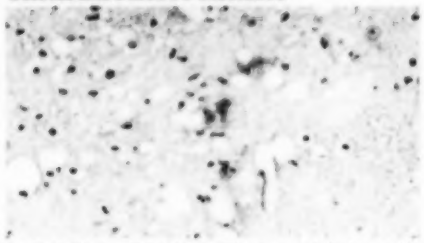
Pathologie: Lésions microscopiques – Suite



UC Davis School of Veterinary Medicine http://pss.vhcbiology.ucdavis.edu/ding/brain/virusslab/prion.htm

Confirmation du diagnostic

* **Immunohistochimie**



UC Davis School of Veterinary Medicine http://psychology.fac.marist.edu/drug/brain/virus/abprion.htm

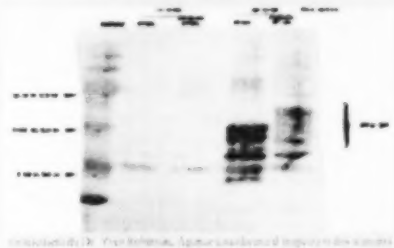
La confirmation de la maladie se fait à l'aide du test immunohistochimique, du test d'immunobuvardage de Western[2] (Western blot) et du microscope électronique.

Immunohistochimie:

Branche de l'histologie utilisant des techniques d'immunofluorescence ou de révélation des antigènes intracellulaires par des anticorps marqués par des enzymes (peroxydase en général) pour détecter des molécules définies à l'intérieur de cellules fixées.
[Office de la langue française, 1982]

Confirmation du diagnostic

* **Immunobuvardage deWestern**



Immunobuvardage :

Transfert de protéines séparées par électrophorèse sur un support approprié, généralement une membrane de nutrocellulose.
[Office de la langue française, 1988]

Confirmation du diagnostic

* **Microscope électronique**

Diagnostics différentiels

- **Rage** (salivation excessive arrive plus rapidement)
- **Pseudorage** (non rapportée chez le wapiti)
- **Listériose**
- **Paratuberculose** (émaciation mais diarrhée progressive)
- **Ver des méninges** (*Parelaphostrongylus tenuis*) (perte de poids)

Conclusion

- **Par pincipe de précaution:**
  - **Carcasse et viscères de cervidés atteints de la MDC sont prohibés pour consommation humaine ou comme source de protéine pour nourriture animale.**

Références

1. Copeland, S. and M. Woodbury, 2001. Chronic Wasting Disease Update. Disponible au site http://www.usak.ca/wcvm/herdemed/specialstock/elk/diseases/CWD_update.html
2. Demarthon, F., 2001.Le prion cache sa vraie nature. Disponible au site)
3. George, L.W.,1996. Diseases of the nervous system. Large Animal Internal Medicine 2nd edition. Mosby - Year Book, St Louis, p.p. 1011-1015.
4. Hadlow, W.J., 1996. Differing neurohistologic images of scrapie, transmissible mink encephalopathy, and chronic wasting disease of mule deer and elk. Bovine spongiform encephalopathy The BSE dilemna. C.J Gibbs, Jr.(Ed). Springer-Verlag, New York, New York, pp.122-137.
5. Jason, C.B., R.F. Marsh, and al.,1998. The host range of chronic wasting disease is altered in passage in ferrets. Journal of Virology, 251:297-301.
6. Kirkwood, J.K., G.A.H. Wells, J.W. Wilesmith, A.A. Cunningham, and S.I. jackson, 1990. Spongiform encephalopathy in the *Arabian Orix*. Veterinary Record, 127:418-420.
7. Kirkwood, J.K., A.A. Cunningham, A.R. Austin, G.A.H. Wells, and A.W. Sainsbury, 1994. Spongiform encephalopathy in a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) introduced into an affected group. Veterinary Record, 134:167-168.
8. Knight-Ridder Tribune, December 12. 2001. Live animal test developed for chronic wasting disease in elk, deer. The (San Luis Obispo, CA) Tribune. Environmental News Network, Berkeley, California.
9. Miller M.W, M.A.Wild, And E.S. Williams, 1998. Epidemiology of chronic wasting disease in captive Rocky Mountain elk. Journal of Wildlife Diseases, 34(3):532-538.
10. O'rourke K.I, T.R. Spraker, M.W. Miller, And E.S. Williams, 1997. Three alleles of the prion protein gene in mule deer (*Odocoileus hemonus*) with chronic wasting disease. Accession numbers AF009180, AF009181 GenBank, National Center for Biotecnology Information.

Références (suite)

11. O'Rourke K.I, T.E.Besser And Al., 1999. PrP genotypes of captive and free ranging Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) with chronic wasting disease. Journal of General Virology, 80:2765-2679.
12. Prusiner, S.B., W.J. Hadlow, 1979. Slow transmissive disease of the nervous system. Clinical, epidemiological, genetic and pathologic aspects of the spongiform encephalopathies. Academic Press, New York, New York, vol.1, 472p.
13. Prusiner, S.B.,1995. The prion diseases. J. rnal of Scientific American,. 272(1):30-37
14. Raymond, G.J., A. Bossers, and al., 2000. Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheeps to chronic wasting disease. The EMBO journal, 19 (17):4425- 4430.
15. Rocky Mountain News, 30 January 2002. Disponible au site http://www.rockymountainnews.com/drmn/local/article/0,1299,DRMN_15_957880,00.html.
16. Sigurdson, C.J., E.S. Williams, M.W. Miller, T.R. Spraker, K.I. O'Rourke, And E.A. Hoover, 1999. Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PsPres in mule deer fawns (*Odoceilus hemonieus*). Journal of General Virology 80:2757-2764.
17. Spraker, T.R., M.W.Miller, E.S. Williams, D.M. Getzy, W.J. Adrian, G.G. Schoonveld, R.A. Spowart, K.I. O'Rourke, J.M. Miller, And P.A. Merz, 1997. Spongiform encephalopathy in free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*), white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*), and rocky mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) in northcentral Colorado. Journal of Wildlife Diseases, 33(1):1-6.
18. Sullivan, S., 1998. Canadian Statement on CWD in Elk. Disponible au site
19. Taylor, D.M., 2000. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents : a review. The Veterinary Journal, 159:10-17
20. Williams, E.S. and S. Young, 1980. Chronic wasting disease of captive mule deer : A spongiform encephalopathy. Journal of Wildlife Diseases, 16(1):89-98.
21. Williams, E.S. and S. Young, 1982. Spongiform encephalopathy of Rocky Mountain elk. Journal of Wildlife Diseases, 18(4):465-471.
22. Williams, E.S. and S.Young, 1992. Spongiform encephalopathies in Cervidae. Review of Science Thechnical Office of International Epizootics 11:551-567.
23. Williams, E.S. And S. Young, 1993. Neuropathology of chronic wasting disease in mule deer (*Odocoileus hemionus*) and elk (*Cervus elaphus nelsoni*). Veterinary Pathology, 30(1):36-45.